

## Использование биотехнологических препаратов как способ повышения безопасности фармакотерапии: современное состояние проблемы и перспективы развития

А. А. Лиджиева, Е. А. Смолярчук, А. Е. Кокорина, В. В. Смирнов, Е. А. Егоренков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила 29.01.2016. Принята к публикации 18.08.2016.

В настоящее время разработка и усовершенствование биотехнологических препаратов представляет собой актуальную проблему для фармацевтической промышленности. Данные препараты имеют целый ряд положительных качеств по сравнению с их аналогами. Биотехнологические методы позволяют получить более дешевые, безопасные и эффективные препараты белковой и нуклеотидной природы, которые могут использоваться в лечении различных заболеваний: инфекционных, онкологических, аутоиммунных. Кроме этого, биотехнологические препараты также находят широкое применение в профилактике и диагностике болезней различной природы.

**Ключевые слова:** биосимиляры; биотехнологические препараты; биотехнология; инсулин; соматотропин; антибиотики; интерферон; моноклональные антитела; ферменты.

**Библиографическое описание:** Лиджиева АА, Смолярчук ЕА, Кокорина АЕ, Смирнов ВВ, Егоренков ЕА. Использование биотехнологических препаратов как способ повышения безопасности фармакотерапии: современное состояние проблемы и перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2016; 16 (3): 145–150.

В упрощенном варианте можно сказать, что биотехнология — это технологические процессы с использованием биотехнологических систем — живых организмов и компонентов живой клетки.

По определению Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА — European Medicines Agency), биотехнологические препараты, а точнее, биологические лекарственные препараты — это иммунобиологические лекарственные средства (ЛС), произведенные путем биотехнологических процессов с применением:

- технологии рекомбинантной ДНК;
- методов контролируемой экспрессии генов, кодирующих выработку биологически активных белков;
- методов гибрида и моноклональных антител, а также генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные средства.

Помимо биотехнологических препаратов существуют так называемые *биосимиляры*. Биосимиляр — биотехнологическое ЛС, аналогичное произведенному впервые (оригинальным) ЛС и представленное на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального ЛС («similar biological medicinal product») [23, 24].

В настоящее время с помощью медицинской биотехнологии производят широкий спектр лекарственных биотехнологических препаратов:

- средства для лечения: ферменты и коферменты, белковые и пептидные гормоны, аминокислоты и препараты на их основе, алкалоиды, антибиотики, крове- и плазмозаменители;
- профилактические средства: вакцины, анатоксины, интерфероны, сыворотки, иммуномодуляторы, препараты для поддержания нормофлоры;

– диагностические средства: ферментные и иммунные диагностикумы, препараты на основе моноклональных антител. [1–3].

Повсеместное использование биотехнологических препаратов является перспективным ввиду ряда преимуществ и достоинств данных лекарственных препаратов.

**Экономический аспект.** Применение методов биотехнологии позволяет существенно снизить затраты на производство некоторых лекарственных средств. Так, известно, что масса одной поджелудочной железы крупного рогатого скота колеблется от 200 до 250 г, а для получения 100 г кристаллического инсулина необходимо 1000–1200 кг исходного сырья. В противовес, 10 литров культуры *Escherichia coli* производит столько же инсулина, сколько можно экстрагировать из поджелудочных желез миллионного стада свиней. Несомненно, получение инсулина биотехнологическим методом экономически более выгодно экономически. Стоит также упомянуть и о снижении затрат на производство препаратов из-за отсутствия необходимости создания специфических условий на предприятиях.[4]

**Безопасность и отсутствие антигенных свойств полученных препаратов.** Известно, что инсулин, выделенный из органов животных, может вызывать у пациентов такие осложнения, как аллергия, инсулинорезистентность, липодистофия. Также описано множество фактов того, что через субстанции, полученные из органов животных, человеку могут передаваться различные заболевания, в частности вирусные. И выходом из этой ситуации служат препараты, полученные биотехнологическим путем, например, человеческий инсулин. [5]

**Получение специфических биологически активных веществ, которые пока невозможно синтезировать химическим путем.** Использование клеток в про-

цессе синтеза препаратов позволяет получать многие ДНК и белки, синтез которых на этапе современного технологического развития чрезмерно трудоемок или практически невозможен.

**Биотехнологическое производство более экологично.** Методы, применяемые в процессе биотехнологического производства имеют меньше отходов и имеют минимальное воздействие на окружающую среду [6].

Биотехнология находится на стыке нескольких направлений и, как следствие, имеет в своем арсенале не один метод получения лекарственных средств.

В соответствии с технологией получения выделяют три категории биотехнологических препаратов:

- природные биотехнологические продукты вырабатываемые микроорганизмами (антибиотики);
- биотехнологические продукты второго поколения, полученные с помощью генетических штаммов (человеческий инсулин);
- биотехнологические продукты третьего поколения, препараты, действие которых основано на взаимодействии активных веществ и рецепторов клеток (антисмысловые нуклеиновые кислоты).

По виду целевого продукта биотехнологические процессы могут быть направлены на получение биомассы или получение метаболитов (первичных — витамины, аминокислоты; вторичные — антибиотики) [7].

Для биосинтеза необходимых субстанций зачастую требуется изменение генетического аппарата клетки-продуцента. Благодаря работе биотехнологов с рекомбинантными ДНК, возможно производство субстанций, нехарактерных для данного продуцента, а также существенное увеличение конечного продукта. Суть технологии заключается в воссоединении фрагментов ДНК *in vitro* с последующим введением новых («рекомбинантных») генетических структур в живую клетку. Рекомбинантные микробные клетки быстро размножаются в контролируемых условиях и способны при этом использовать в процессе своей жизнедеятельности разнообразные, в том числе, недорогие субстраты [8].

## Препараты, получаемые биотехнологическими методами

### Инсулин

Инсулин является пептидным гормоном, синтезируемый  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Химический синтез инсулина возможен, но из-за дороговизны и технологической сложности нецелесообразен. Первоначально для заместительной терапии сахарного диабета I типа использовался инсулин, полученный из поджелудочных желез свиней и крупнорогатого скота. Но, несмотря на практически полную идентичность, свиной инсулин все же отличается от человеческого на 1 аминокислоту, а бычий — на три аминокислоты, что снижает эффективность препарата, а также увеличивает риск нежелательных реакций [10, 11].

В 1980 г. Гилберт с коллегами выделили мРНК инсулина из опухоли  $\beta$ -клеток поджелудочной железы крысы. Полученную ДНК-копию мРНК, содержащую информацию о структуре проинсулина, встроили в плазмиду pBR 322. Но в этом случае при трансляции мРНК в клетках *Escherichia coli* синтезировался гибридный белок, из которого выделяли инсулин. Позже были химическими методами синтезированы последовательности ДНК, кодирую-

щие отдельно обе цепи инсулина. Каждая цепь была отдельно клонирована в вектор и трансформирована в *E. coli*. Исходно в бактериальной клетке синтезировалось около 100000 молекул каждой цепи. Сборку биологически активного инсулина из двух цепей проводили уже вне клетки (*in vitro*) [1].

Благодаря генной инженерии существует возможность создания и инсулина с особыми свойствами. Так, возможно производство инсулина длительного действия — беспиговые, которые моделируют работу поджелудочной железы голодающего человека, а также инсулина ультракороткого действия, который максимально точно моделирует выброс инсулина в ответ на прием пищи.

### Соматотропин

Применяется в медицине для лечения нанизма и карликовости. Первоначально применялся препарат гормона, деленного из рупного материала. Учитывая, что выход готового продукта из одного гипофиза составляет 4–6 мг и мог быть заражен медленно развивающимися вирусами, к тому же препарат был гетерогенным, довольно остро встал вопрос об альтернативном способе получения соматотропина [4].

Биосинтез соматотропина, состоящего из 191 аминокислотного остатка, был осуществлен в США Гедделем с сотрудниками в 1979 г. При химико-ферментном синтезе ДНК получается ген, кодирующий предшественник соматотропина. Синтезированный в бактериях гормон обладал требуемой молекулярной массой, не был связан с каким-либо белком; его выход составлял около 100000 молекул на клетку. Однако полученный гормон содержал неполный остаток метионина, при удалении которого выход соматостатина становился низким.[1]

В 1982 г. соматотропин был получен также на основе сконструированной *E. coli* в Институте Пастера в Париже. Был сконструирован гибридный ген, часть которого была взята из гена фермента  $\beta$ -галактозидазы кишечной палочки, а остаток представлял собой фрагмент, кодирующий собственно соматостатин. Введенный в бактериальные клетки гибридный ген направлял синтез белка-химеры, после расщепления которого одним из фрагментов являлся соматостатин. В связи с этим стоимость гормона к 1990 г. значительно снизилась до 5 долларов/ед. [1].

### Интерфероны

Интерфероны — группы белков, являющиеся фактором неспецифической резистентности, поддерживающие гомеостаз организма. Система интерферонов обладает регуляторной функцией в организме и способна модифицировать различные биохимические процессы. Интерфероны позвоночных, в том числе человека, разделяют на три группы:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , соответственно, лейкоцитарные, фибробластные и иммунные [4, 12].

В 1980 г. Гилберту и Вейссману в США удалось получить интерферон в генетически сконструированной *E. coli*. По выделенной мРНК получили ДНК-копию. Последнюю встроили в плазмиду и клонировали в *E. coli*. Было испытано свыше 20000 клонов. Отдельные клоны были способны к синтезу интерферона, но с низким выходом. В 1980 г. были установлены нуклеотидные последовательности  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов, что позволило химическим синтезом получить гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов, которые клонировали в *E. coli*.

В 1981 г. была расшифрована нуклеотидная последовательность иммунного интерферона, отличающегося от

первых двух, но сравнимого по величине молекулы. Существенным моментом был полный синтез гена лейкоцитарного интерферона человека,  $\alpha 1$ -интерферона. Более того, синтез олигонуклеотидов был осуществлен новым методом, существенно ускорившим синтез гена, что позволило в течение года синтезировать последовательность длиной в 5000 нуклеотидов. Полученный ген встраивали в клетки двух бактерий *E. coli* и *Methylophilus methylotrophus* для получения экспрессии. Получение генноинженерных интерферонов, по сравнению с методом культуры клеток позволило существенно снизить затраты (более чем в 100 раз) [13, 14].

Большое значение в получении интерферонов имеет очистка конечного продукта. Прогресс в этом направлении был достигнут при применении моноклональных антител, которые можно использовать для аффинной хроматографии.

### Антибиотики

Антибиотики — химиотерапевтические вещества биологического происхождения, синтезируемые микроорганизмами и избирательно угнетающие жизнедеятельность других микроорганизмов. Поступив на промышленное производство, антибиотики быстро обрели популярность и широкое применение в медицине. По некоторым данным приблизительная стоимость годовой продукции антибиотиков — 19 миллиардов \$, и эта цифра продолжает неуклонно расти.

Антибиотики — один из самых многочисленных классов лекарственных средств. В России в настоящее время используется около 30 различных групп антибиотиков, а число самих препаратов (без учета дженериков) приближается к 200 [7]. Производителями антибиотиков являются бактерии, актиномицеты, мицелиальные грибы. Самое большое количество (свыше 70 %) антибиотиков, выпускаемых промышленностью и широко применяемых, синтезируется актиномицетами. В зависимости от своей активности антибиотики подразделяются на антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и противопаразитарные [5].

Антибиотики высокоэффективны при инфекционных заболеваниях, вызываемых большинством бактерий и многими патогенными грибами, некоторых инфекциях, вызываемых простейшими, риккетсиями и крупными вирусами.

Как класс лекарственных средств антибиотики характеризуются несколькими характерными особенностями. Во-первых, уникальность антибиотиков заключается в том, что, в отличие от большинства других лекарственных средств, их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма. Во-вторых, активность антибиотиков не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости или резистентности. Антибиотикорезистентность является неизбежным и возрастающим с течением времени биологическим явлением, и предотвратить ее крайне сложно [11].

Образование антибиотиков имеет для микроорганизмов адаптационное значение, так как они вырабатываются для преодоления «стрессовых ситуаций». Эта особенность закреплена наследственно. Так, практически каждый вид способен продуцировать один или даже несколько специфических антибиотических веществ [13].

Каждый год, по оценкам ученых, обнаруживают от 100 до 200 новых антибиотиков. Здесь и находит применение технология рекомбинантных ДНК, с помощью которой создаются антибиотики с уникальной структурой, оказывающие более мощный терапевтический эффект, а также дающие больший выход конечного продукта. Суть метода заключается во введении в организм хозяина специфических генов, клонированных в подходящем векторе, которые кодируют один или несколько ферментов, катализирующих не свойственные микроорганизму метаболические реакции, или генов, влияющих на осуществляемый в норме метаболизм и биосинтез микроорганизма [8, 13].

Три положения определяют общие особенности биосинтеза всех антибиотиков:

- антибиотики не относятся к прямым продуктам трансляции;
- антибиотики как вторичные вещества образуются из первичных метаболитов;
- биосинтез молекулы любого антибиотика происходит с участием ряда ферментов [4].

Фактически ни один природный продуцент не может быть использован в производстве антибиотика непосредственно, более того, природный штамм образует лишь незначительные количества антибиотиков. Путем обработки штамма мутагенами и после многоступенчатого отбора удается повысить его активность. У промышленных мутантных штаммов (рабочий термин «суперпродуценты») антибиотик, образуемый в огромном количестве не должен влиять на собственный биосинтез и на жизнедеятельность своего продуцента. Поэтому промышленные продуценты хранят в особых условиях, периодически проверяя их активность. В случае необходимости производится рассев на отдельные колонии, из которых затем отбираются наиболее активные [4].

При разработке биотехнологии антибиотиков учитываются общие свойства продуцентов, а также и то обстоятельство, что каждый антибиотик является конечным продуктом длинной цепи специфических ферментативных реакций. С развитием новейших методов клеточной и генетической инженерии открываются пути усовершенствования как самих микроорганизмов-продуцентов, технологий и аппаратуры для их получения, так и модификации молекул антибиотиков. Такие антибиотики, называемые полусинтетическими, могут обладать более ценными свойствами, как, например, расширенный спектр действия, устойчивость, более выраженный или продолжительный терапевтический эффект [16].

### Моноклональные антитела

Антитела — защитные белки организма, вырабатываемые иммунной системой в ответ на введение чужеродных веществ — антигенов, и обладающие высокой специфичностью к этим веществам.

Антитела применяются в виде иммунных сывороток для лечения, профилактики и диагностики заболеваний. Поликлональные антитела давно и широко применяются для определения биологически активных веществ — белков крови и других биологических жидкостей, гормонов, ростовых факторов, клеточных рецепторов, медиаторов воспаления и иммунитета, бактериальных и вирусных антигенов, различных ядов и т.п. [17]. Все чаще и чаще случается так, что для исследования или лечения нужна не вся группа антител, а только часть, имеющая чувствитель-

ность к одной детерминанте. Такие антитела, называют моноклональными. Моноклональные антитела из-за высочайшей специфичности, стандартности и технологичности получения успешно вытесняют и заменяют иммунные сыворотки [18].

Методика получения моноклональных антител была разработана еще в 1975 г. английскими учеными Георгом Кёлером и Цезарем Мильштейном. Они разработали методику получения клеточных гибридов в результате слияния лимфоцитов, взятых от иммунизированных животных, с клетками миеломы костного мозга, культивируемыми *in vitro* [2, 15].

Гибридомы, синтезирующие определенные виды антител, отбирают на селективных ростовых средах. Затем их помещают в культуральную жидкость, в которой они размножаются и образуют много родственных клеток — клон. Такие клоны могут синтезировать антитела, получившие название моноклональных (МКА). МКА — антитела, однородные по структуре и специфичности, которые можно производить в неограниченных количествах [6].

Другой метод получения антител основан на инъекции полученной гибридомы в брюшную полость мыши. Там гибридома реплицируется и вызывает образование асцитной опухоли — скопления клеток, плавающих в жидкости, заполняющей брюшную полость, из которой также выделяют антитела. Этот метод позволяет получать высококонцентрированные препараты антител. Но массовое производство требует одновременного использования нескольких тысяч мышей. Кроме того, получаемый материал требует доочистки. Это дорого и трудоемко, поэтому в настоящее время предпочтение отдается первому способу, с использованием культуры клеток [10].

С помощью гибридом можно обнаружить антигены, характерные для опухолей определенных тканей, получить к ним антитела и использовать их для диагностики и типирования опухолей. Такие МКА нашли широкое применение в онкологической клинике. Наконец, во всем мире ведутся активные исследования по использованию МКА в качестве специфических переносчиков токсических веществ в опухолевые клетки. Пока же с помощью МКА в опухоль и ее метастазы доставляются радиоактивные вещества, позволяющие обнаружить небольшие узелки опухоли по локализации в них радиоактивности [20, 22].

## Ферменты

Ферменты — это специфические катализаторы белковой природы, вырабатываемые клетками и тканями организмов, ускоряющие течение химических и биохимических реакций, не входя в состав конечных продуктов. Обладают крайне высокой субстратной специфичностью, при протекании реакции образуется крайне мало побочных продуктов. Реакции, осуществляемые ферментами, не требуют экстремальных условий (температуры, кислотности среды и т.д.).

Химический синтез ферментов в промышленных масштабах очень сложен, дорог и экономически не целесообразен. Биотехнологический синтез имеет ряд преимуществ: 1) богатство ассортимента ферментов, синтезируемых микроорганизмами; 2) возможность управления ферментативными системами и составом производимых препаратов; 3) высокие скорости размножения микроорганизмов и возможность использования доступных и недорогих субстратов [4].

Для устранения высокой чувствительности ферментов к различным факторам окружающей среды используют *иммобилизацию* — повышение стабильности. Иммуобилизацию осуществляют с помощью адсорбции на нерастворимом носителе; ковалентного связывания; металлоковалентного метода; включения в гель; микрокапсулирования [19].

Наряду с отбором наиболее активных штаммов-продуцентов ферментов из коллекций микроорганизмов или микроорганизмов, выделенных из природных источников, продуцирующих конститутивные ферменты, широко используют индуцибельные и репрессибельные ферменты, которые синтезируются клетками в результате изменения условий ферментации или генетического аппарата клетки [1].

Процесс ферментации с целью получения индуцибельных ферментов ведут в присутствии субстрата-индуктора. В результате способности синтезироваться индуцированно в ответ на заданный субстрат, возможно использование одной культуры для получения различных ферментов. Конечный выход продукта можно увеличить, нарушив механизмы регуляции клетки-продуцента. Выход ферментов можно также увеличить и с помощью новейших методов биотехнологии. С помощью плазмид или трансдуцирующих фагов можно увеличить копийность генов, кодирующих синтез целевых ферментов.

Все большее применение ферменты находят в тонком органическом синтезе в процессах получения различных сложных соединений. Ряд ферментов применяют в так называемой «заместительной терапии» для восполнения имеющегося ферментативного дефицита. Так, препараты протеиназ используют для удаления некротических тканей в ходе лечения гнойных ран и ожогов. Бактериальную аспарагиназу, расщепляющую аспарагин, необходимый лейкозным клеткам, применяют при ряде злокачественных заболеваний. Препараты протеиназ (террилин и стрептокиназа) обладают тромболитическим действием и применяются для борьбы с тромбозами. Холестеринэстераза гидролизует холестерин, локализованный на внутренних стенках кровеносных сосудов. Особое место занимают высокоочищенные ферменты, используемые в аналитике, микроанализе и биоэлектронкатализе [9].

## Заключение

Достижения биотехнологии открывают широкие перспективы их использования в промышленности, в том числе в сфере здравоохранения. Наука не стоит на месте, продолжают поиски новых продуцентов для синтеза биотехнологических препаратов, испытываются новые методики, применяется мутасинтез для усовершенствования препаратов, применяются клеточная и генная инженерия для модификации продуцентов и увеличения количества и качества конечного продукта. Также ведутся работы в направлении снижения проявления антигенных свойств препаратов, полученных биотехнологическим путем. Разработка и производство новейших биотехнологических продуктов в перспективе позволит использовать их в качестве препаратов выбора при лечении различных специфических заболеваний, тем самым повысив эффективность и безопасность лечения.

## Литература

1. Волова ТГ. Биотехнология. Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения Российской академии наук; 1999.
2. Бекер МЕ. Введение в биотехнологию. М.: Пищевая промышленность; 1978.
3. Елинов НП. Основы биотехнологии. СПб.: Наука; 1995.
4. Катлинский АВ, ред. Учебное пособие для студентов высших фармацевтических учебных заведений. 3-е изд. М.: Академия; 2008.
5. Егоров НС, Самуилов ВД, ред. Биотехнология. Учебное пособие для вузов в 8-ми книгах. Кн. 1. Проблемы и перспективы. М.: Высшая школа; 1987.
6. Евтушенков АН, Фомичев ЮК. Введение в биотехнологию. Курс лекций. Минск: БГУ; 2002.
7. Катлинский АВ. Курс лекций по биотехнологии. М.: ММА им. И. М. Сеченова; 2005.
8. Глик ИБ, Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. М.: Мир; 2002.
9. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. The world health report 2013: research for universal health coverage.
10. Прищеп ТП, Чучалин ВС. Основы фармацевтической биотехнологии. Ростов-на-Дону: Феникс; 2006.
11. Сартакова ОЮ. Основы микробиологии и биотехнологии. Ч. 1. Барнаул: АГТУ; 2001.
12. Хиггинс И, ред. Биотехнология: принципы и применение. М.: Мир; 1988.
13. Виестур УЭ, Шмите ИА, Жилевич АВ. Биотехнология. Биологические агенты, технология, аппаратура. Рига: Зинатне; 1987.
14. Сартакова ОЮ. Основы микробиологии и биотехнологии. Ч. 2. Барнаул: Азбука; 2005.
15. Егоров НС, Самуилов ВД, ред. Биотехнология. Учебное пособие для вузов в 8-ми книгах. Кн. 6. Микробиологическое производство биологически активных веществ и препаратов. М.: Высшая школа; 1987.
16. Егоров НС, Самуилов ВД, ред. Биотехнология. Учебное пособие для вузов в 8-ми книгах. Кн. 3. Клеточная инженерия. М.: Высшая школа; 1987.
17. Кузьмина НА. Основы биотехнологии. Учебное пособие. Омск; 2006.
18. Садченко ЛС. Современные достижения биотехнологии в медицинской промышленности. М.; 2008.
19. Грачева ИМ. Технология ферментных препаратов. 3-е изд. М.: Элевар; 2000.
20. Егорова ТА, Клунова СМ, Живухина ЕА. Основы биотехнологии. М.: Академия; 2003.
21. Дятлова ВИ, Богун АГ, Бикетов СФ. Оценка серодиагностического потенциала рекомбинантных антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, полученных в разных экспрессионных системах. Биотехнология 2014; (1): 72–8.
22. Эршлер МА, Оловникова НИ. Продукция моноклональных антител класса IgM в клетках DG44. Биотехнология 2014; (2): 24–34.
23. Смирнов В, Красных Л, Меркулов В, Буянтян Н, Раменская Г, Ельцова Е, Смолярчук Е, Егоренков Е, Бушманова А. Мировая практика в оценке взаимозаменяемости биоинженерных препаратов. Врач 2015; (9): 12–4.
24. Бушманова АВ, Ельцова ЕА, Раменская ГВ, Смолярчук ЕА. Биосимиляры — препараты будущего. Фармакокинетика и фармакодинамика 2015; (1): 14–7.

## Об авторах

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Лиджиева Алевтина Анатольевна. Младший научный сотрудник отдела внедрения новых лекарственных средств Научно-исследовательского института фармации.

Смолярчук Елена Анатольевна. Заведующий отделом внедрения новых лекарственных средств Научно-исследовательского института фармации, канд. мед. наук.

Кокорина А. Е.

Смирнов Валерий Валерьевич. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. фарм. наук.

Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Адрес для переписки: Лиджиева Алевтина Анатольевна; saadq@yandex.ru

## Biotechnological preparations as a means of improving the safety of pharmacotherapy: state of the art and prospects of development

A. A. Lidzhieva, E. A. Smolyarchuk, A. E. Kokorina, V. V. Smirnov, E. A. Egorenkov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Development and improvement of biotechnological drugs currently more relevant than ever. Drugs obtained by means of biotechnology, have a number of positive qualities. Biotechnology allows you to create such products, which are currently impossible to synthesize by chemical means, in addition, the production of drugs using biotechnology meets the standards of quality, efficacy and safety and, more importantly, economically. Biotech drugs are used for treatment of infectious, autoimmune, cancer, are used to prevent, thereby finding wide application in medicine.

**Key words:** biosimilar; biotech drugs; biotechnology; insulin; somatotropin; antibiotics; interferon; monoclonal antibodies; enzymes.

**For citation:** Lidzhieva AA, Smolyarchuk EA, Kokorina AE, Smirnov VV, Egorenkov EA. Biotechnological preparations as a means of improving the safety of pharmacotherapy: state of the art and prospects of development. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (3): 145–150.

## References

1. Volova TG. *Biotechnology*. Novosibirsk: Izdatelstvo Sibirskogo ot-deleniya Rossiyskoy Akademii nauk; 1999 (in Russian).
2. Beker ME. *Introduction to biotechnology*. Moscow: Pischevaya promyshlennost; 1978 (in Russian).
3. Elinov NP. *Basics of biotechnology*. St. Petersburg: Nauka; 1995 (in Russian).
4. Katlinskiy AV, ed. *Schoolbook for students of higher pharmaceutical education*. 3rd ed. Moscow: Academia; 2008 (in Russian).
5. Egorov NS, Samuilov VD, ed. *Biotechnology. Schoolbook for high schools in 8 books. Book 1. Problems and Prospects*. Moscow: Vysshaya shkola; 1987 (in Russian).
6. Evtushenkov AN, Fomichev YuK. *Introduction to biotechnology. Lecture course*. Minsk: BGU; 2002 (in Russian).
7. Katlinskiy AV. *Lecture course on biotechnology*. Moscow: I. M. Sechenov MMA; 2005 (in Russian).
8. Glik IB, Pasternak J. *Molecular biotechnology*. Moscow: Mir; 2002 (in Russian).
9. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *The world health report 2013: research for universal health coverage*.
10. Prischep TP, Chuchalin VS. *Basics of pharmaceutical biotechnology*. Rostov-on-Don: Feniks; 2006 (in Russian).
11. Sartakova OYu. *Basics of microbiology and biotechnology. Part 1*. Barnaul: AGTU; 2001 (in Russian).
12. Higgins I, ed. *Biotechnology: principles and applications*. Moscow: Mir; 1988 (in Russian).
13. Viestur UE, Shmite IA, Zhilevich AV. *Biotechnology. Biological agents, technology, equipment*. Riga: Zinatne; 1987 (in Russian).
14. Sartakova OYu. *Basics of microbiology and biotechnology. Part 2*. Barnaul: AGTU; 2005 (in Russian).
15. Egorov NS, Samuilov VD, ed. *Biotechnology. Schoolbook for high schools in 8 books. Book 6. Microbiological production of biologically active substances and drugs*. Moscow: Vysshaya shkola; 1987 (in Russian).
16. Egorov NS, Samuilov VD, ed. *Biotechnology. Schoolbook for high schools in 8 books. Book 3. Cell engineering*. Moscow: Vysshaya shkola; 1987 (in Russian).
17. Kuzmina NA. *Basics of biotechnology. Schoolbook*. Omsk; 2006 (in Russian).
18. Sadchenko LS. *Recent advances of biotechnology in the medical industry*. Moscow; 2008 (in Russian).
19. Gracheva IM. *The technology of enzyme preparations*. 3rd ed. Moscow: Elevar; 2000 (in Russian).
20. Egorova TA, Klunova SM, Zhivuhina EA. *Basics of biotechnology*. Moscow: Academia; 2003 (in Russian).
21. Dyatlova VI, Bogun AG, Biketov SF. *Evaluating serodiagnostic potential of recombinant antigens Mycobacterium tuberculosis, produced in different expression systems*. *Biotehnologiya* 2014; (1): 7278 (in Russian).
22. Ershler MA, Olovnikova NI. *Production of monoclonal IgM antibodies in DG44 cells*. *Biotehnologiya* 2014; (2): 24–34 (in Russian).
23. Smirnov V, Krasnykh L, Merkulov V, Bunyatyan N, Ramenskaya G, Eltsova E, Smolyarchuk E, Egorenkov E, Bushmanova A. *World practice in the assessment of the interchangeability of bioengineered drugs*. *Vrach* 2015; (9): 12–4 (in Russian).
24. Bushmanova AV, Eltsova EA, Ramenskaya GV, Smolyarchuk EA. *Biosimilars — medicines of the future*. *Farmakokinetika i farmakodinamika* 2015; (1): 14–7 (in Russian).

## Authors

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Lidzheva AA. Junior researcher of Department of introduction of new medicines of the Scientific Research Institute of Pharmacy.

Smolyarchuk EA. Head of Department of introduction of new medicines of the Scientific Research Institute of Pharmacy. Candidate of Medical Sciences.

Kokorina AE.

Smirnov VV. Docent of the Department of pharmaceutical and toxicological chemistry. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Egorenkov EA. Post-graduate student of the Department of pharmaceutical and toxicological chemistry.